



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof.Dr.M.Eder

RADIOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DES AKTIVITÄTSVERHALTENS
DER 3,4 - DIHYDROXYPHENYLALANIN - DECARBOXYLASE
IM RATTENMAGEN WÄHREND DER ENTWICKLUNG VON STRESSULCERA.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Fraps

aus München

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Schauer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Eder
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.10.1975



In Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	DOPAMIN	2
	Allgemeine pharmakolog.Wirkungen	
	Spezifische Gefäßwirkungen	
III.	MATERIAL UND METHODIK	6
IV.	ERGEBNISSE	10
	1. Morphologische Befunde	
	2. Biochemische Befunde	
V.	DISKUSSION	16
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	19
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	20

EINLEITUNG

Die zahlreichen Forschungsarbeiten zur Aufklärung der funktionellen und formalen Pathogenese, die im Verlauf von Stresseinwirkungen zur Entwicklung von Magenulcera führt, deuten darauf hin, daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, wobei an ein Zusammenwirken vasculärer Veränderungen, erhöhter Säure- und Pepsinsekretion, reduzierter Mukusproduktion oder verminderter Proliferationsaktivität gedacht werden muß. Die Beobachtung, daß sich Stressulcera in Form infarktähnlicher Nekrosebezirke in der Magenschleimhaut zeigen und daß während der Frühphasen ihrer Entwicklung als erster morphologischer Befund eine Arteriolenkonstriktion in der Submucosa und Muscularis mucosae (HASE und MOSS 1973; KLEIN, GHEORGHIU, HÜBNER und EDER 1971) und später eine Dilatation der Kapillaren der Magenschleimhaut gefunden wird (GUTH und HALL 1966; GUTH 1971; KLEIN, GHEORGHIU, HÜBNER und EDER 1971), gestattet die Folgerung, daß vasculäre Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Stressulcera spielen. Die Beteiligung von vasoaktiven Substanzen kann demonstriert werden durch die Tatsache, daß Erosionen und Ulcera der Magenschleimhaut durch Verabreichung oder provozierte Freisetzung von biogenen Aminen wie Histamin (SCHWARTZ 1971; WATT 1963), Serotonin (LULU und LINE 1969; OWENS und MASSON 1958; SCHWARTZ, COHEN und VALETTE 1966), Adrenalin und Noradrenalin (NICOLOFF, PETER und LEONARD 1965; SETHBHAKDI, PFEIFFER und ROTH 1970) induziert werden können. Gegenstand dieser Untersuchungen war die Frage nach einer möglichen Beteiligung des ebenfalls stark vasoaktiven Katecholamins Dopamin an der Entwicklung von Erosionen, wobei das Aktivitätsverhalten der Dopadecarboxylase in der Magenschleimhaut von Ratten nach verschiedenen lang dauernden Stressperioden gemessen wurde.

DOPAMIN

I. Allgemeine pharmakologische Wirkungen.

Neben der seit langem bekannten physiologischen Rolle und Wirkung des endogenen Katecholamins Dopamin an spezifischen Rezeptoren im ZNS (HORNYKIEWICZ 1966) sind bisher noch eine Reihe weiterer pharmakologischer Wirkungen beobachtet worden: GOLDBERG konnte 1966 zeigen, daß Dopamin auch kardiovaskuläre und renale Wirkungen hat, deren Ursache man wiederum im Angreifen der Wirksubstanz an einem spezifischen Rezeptorsystem vermutet. HOLTZ und CREDNER fanden 1942 eine von der Dosis und von der Tierspezies abhängige, sowohl blutdrucksteigernde als auch blutdrucksenkende Wirkung von Dopamin, das sich damit qualitativ von anderen sympathicomimetischen Aminen unterscheidet. Blutdrucksteigernde Wirkung erzielte man vor allem bei Anwendung von größeren Dosen Dopamin (RUBENSON 1971). McDONALD und GOLDBERG (1963) beobachteten, daß die intravenöse Injektion von Dopamin in einer durchströmten Hundee Extremität eine Gefäßerweiterung verursacht, während die intraarterielle Injektion von Dopamin in der Extremitätenzirkulation zur Gefäßverengung führte. McNAY, McDONALD und GOLDBERG fanden 1963, daß mit größeren Dosen Dopamin stets eine Vasokonstriktion zu erreichen ist und der vasodilatatorische Effekt nur bei geringer Dosierung auftritt. EBLE (1964) bestätigte bei entsprechender Dopamin-dosierung ebenfalls eine Vasodilatation im renalen, mesenterialen und zöliakalen Strombahnbereich. SCHUELKE, MARK, SCHMID und ECKSTEIN berichteten 1971 in diesem Zusammenhang auch über eine vasodilatatorische Wirkung von Dopamin im koronaren Gefäßbett des Hundes. Wirkungen auf das Myocard in Form einer Erhöhung der Kontraktionsamplitude, positiver Inotropie und Chronotropie werden von GURD (1937) beschrieben.

Bei Tierexperimenten beobachteten LANSING und HINSHAW (1969) und SHANBOUR und HINSHAW (1969), daß die intravenöse Infusion von Dopamin einen positiven Einfluß auf die Behebung der durch Endotoxin verursachten Schock-Symptome: venöse Stauung, herabgesetzter peripherer Widerstand und Bradykardie hat.

Intraarteriell als Infusion verabreichtes Dopamin verursachte eine erhebliche Steigerung des Pankreassekretflusses beim Hund (HASHIMOTO, SATOH und TAKEUCHI 1971). Die sekretorische Aktivität von Dopamin war nahezu gleich mit der von Sekretin. Aus den Versuchsergebnissen wird gefolgert, daß Dopamin direkt an den exokrinen Zellen des Pankreas angreift. Ähnliche Versuche von SCHÜMANN und HELLER (1959) und BLASCHKO (1957) führten zu der Annahme, daß Dopamin im Organismus nicht nur die Vorstufe von Noradrenalin sein könne, sondern auch eine aktive Substanz, möglicherweise ein lokal wirkendes Hormon. HOLTZ, CREDNER und STRÜBING wiesen bereits 1942 im Pankreas verschiedener Spezies das Vorkommen von Dopadecarboxylase nach.

II. Spezifische Gefäßwirkungen von Dopamin.

a. Alpha-adrenerge Effekte.

Der Haupteffekt von Dopamin an der Überzahl der arteriellen Gefäßbahnen ist eine Vasokonstriktion, die durch eine Wirkung an den alpha-adrenergen Rezeptoren zustande kommt (ALLWOOD et al. 1963; DIETZEL et al. 1970; EBLE 1964; McDONALD und GOLDBERG 1963; McNAY et al. 1965; MORIMOTO 1967; SCHUELKE et al. 1965).

Dosis-Antwort-Studien zeigen, daß der vasokonstriktorische Effekt von Dopamin, bei genügend hoher Dosierung, stets über die vasodilatatorische Wirkung dominiert (EBLE 1964; McNAY et al. 1965). Hingegen findet man über die Wirkung von Dopamin im Venenbereich lediglich den vasokonstriktorisches Effekt beschrieben (GUIMARES und OSSWALD 1969; MARK et al. 1970). Man fand, daß der vasokonstriktorische Effekt von Dopamin an den Venen ausgeprägter ist, als an den Arterien (McNAY et al. 1965).

b. beta-adrenerge Effekte.

Dopamin hat sich in Tierexperimenten als ein extrem schwacher, peripherer beta-adrenerger Agonist gezeigt. Im femoralen Gefäßbett des Hundes ist die beta-adrenerge Wirkung von Dopamin weniger als 1/1000 der von Isoproterenol und ungefähr 1/65 der von Norepinephrin (McNAY und GOLDBERG 1966).

c. Die mögliche Rolle von Dopamin-spezifischen Gefäßrezeptoren.

Die Entdeckung von Gefäßrezeptoren, die spezifisch auf relativ geringe Mengen Dopamin reagieren, hat zu einer Anzahl von Spekulationen bezüglich der möglichen physiologischen Rolle von Dopamin geführt. Man fand Dopamin in relativ hoher Konzentration in den Nieren verschiedener Spezies (ANTON und SAYRE 1964; HALUSHKA und HOFFMAN 1968; WEGMANN 1963) und es war möglich Dopaminfreisetzung aus sympathischen Nerven (THOENEN et al. 1967), aus dem Nebennierenmark (LISHAYKO 1971) und aus Tumorzellen des Glomus caroticum (LISHAYKO 1970) nachzuweisen. Eine physiologische, Dopamin-induzierte Vasodilatation jedoch war bislang nicht beschrieben worden. Der Versuch, durch Stimulation des sympathischen Nervensystems eine renale Vasodilatation hervorzurufen, schlug fehl (DI SALVO und FELL 1971). Es ist jedoch möglich, daß das in den Nieren oder im mesenterialen Gefäßbett freigesetzte Dopamin den lokalen Blutfluß regelt oder an der Regulation der Reninsekretion beteiligt ist, wie von BARBEAU und BARBEAU (1970; 1969) und KUCHEL et al. (1970) angenommen wird. Die Beteiligung von Dopamin-Gefäßrezeptoren an pathologischen Prozessen erscheint durchaus möglich.

d. Zusammenfassung.

Die kardiovaskulären und renalen Effekte von Dopamin resultieren aus Aktionen an alpha- und beta-adrenergen Rezeptoren und an spezifischen Dopamin-Rezeptoren im renalen und mesenterialen Ge-

fäßbett. Bei hoher Dosierung dominiert die alpha-adrenerge Gefäßkonstriktion und es resultieren daraus erhöhter peripherer Widerstand und Blutdrucksteigerung. In geringer Dosis herrscht eine renale und mesenteriale Vasodilatation vor, Abnahme des peripheren Widerstandes und Blutdrucksenkung.

MATERIAL UND METHODIK

Weibliche Wistarratten (180-200gr) wurden in zwei zeitlich getrennten Versuchsreihen mit 108 bzw. 119 Tieren zur Auslösung eines Stress durch eine den Körper eng umschließende Gipshülle, die lediglich Kopf und Schwanz frei ließ (BRODIE und HANSON 1960), bis zu 23 Stunden (Versuchsreihe I) bzw. bis zu 30 Stunden (Versuchsreihe II) bei 22°C immobilisiert. Bis zu Beginn der Immobilisation wurden die Tiere mit standardisiertem Pressfutter gefüttert, während des Versuches erhielten sie kein Futter, jedoch Trinkwasser ad libitum. Als Kontrolltiere wurden 48 nicht immobilisierte Tiere, die freien Zugang zu Futter und Wasser hatten, ansonsten aber unter den gleichen Versuchsbedingungen wie die gestressten Ratten gehalten wurden, verwendet.

Vorversuche, die zeigten, daß das Verhalten der Versuchstiere stark von Biorhythmen und Tiermaterial abhängig ist, veranlaßten dazu, die beiden Versuchsreihen mit jeweils 3 Versuchskollektiven (I,II,III) durchzuführen (Tabelle 1 und 2), wobei die zu einem Kollektiv gehörenden Tiere von der Versuchstier-Zuchtanstalt am gleichen Tage geliefert wurden.

In zweistündigem Abstand wurde - erstmals 3 Stunden nach Beginn der Immobilisation - jeweils eine Gruppe von 10 Ratten zusammen mit den dazugehörenden Kontrolltieren (Normaltiere) durch Dekapitation getötet. Nach Entnahme der Mägen wurde annähernd Anzahl und Lage, sowie der Durchmesser vorhandener Schleimhautdefekte festgestellt und der Vormagen (Rumen) vom Drüsenmagen (Corpus und Antrum) abgetrennt. Die Drüsenmagenanteile aller 10 getöteten Versuchstiere wurden gepoolt, mit allen Wandschichten unter Eiskühlung in 0.2 M Na_2HPO_4 / KH_2PO_4 - Puffer (pH 6.8) im Verhältnis 1:10 mit einem Ultraturrax bei 20.000 Umdrehungen/min 1 Minute lang grob zerkleinert und anschließend mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator unter standardisierten Bedingungen homogenisiert.

Die Aktivität der Dopa-Decarboxylase wurde radiometrisch mit einer von AURES, HÄKANSON und SCHAUER (siehe auch: AURES, DAVIDSON und

HÄKANSON) entwickelten Mikromethode durch Messung des freigesetzten $^{14}\text{CO}_2$ bestimmt. Die Methode ermöglicht auch in geringen Gewebeteilen der Magenschleimhaut Enzymaktivitäten zu messen, indem radioaktiv-markiertes Substrat- CO_2 , das im Verlauf der Decarboxylierung entsteht, in einem Szintillationsverfahren bestimmt wird.

Das Inkubationsgemisch (Totalvolumen 0.05ml) zur Bestimmung der Dopa-Decarboxylase (DOPA - DC) enthielt:

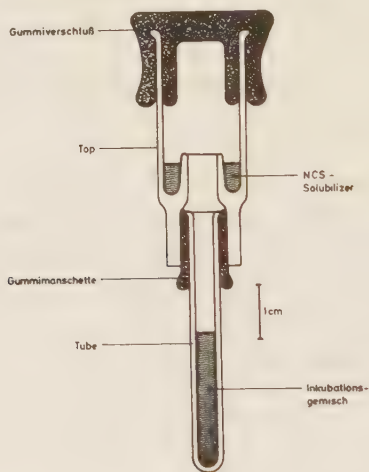
a. Homogenat	0.02 ml
b. ^{14}C - radioaktiv markiertes DL - 3,4 - Dihydroxyphenylalanin (spezif. Aktivität : 3,45 mCi / mM)	2×10^{-4} mfc
c. unmarkiertes DL - 3,4 - Dihydroxyphenylalanin	2×10^{-4} mfc
d. Pyridoxal - 5 - phosphat	4×10^{-5} mfc
e. Glutathion	5×10^{-5} mfc

Pyridoxal - 5 - phosphat wurde dem Reagenzgemisch hinzugegeben, um eine Coenzym sättigung zu erreichen. Glutathion erhält die Enzymstabilität und verhindert die Bildung eines irreversiblen Komplexes zwischen 3,4 - Dihydroxyphenylalanin und Pyridoxal - 5 - phosphat.

BESCHREIBUNG DES VERSUCHSABLAUFES

Bei der Mikromethode sind zwei Reaktionsgefäße (Top und Tube) durch eine Gummimanschette (siehe Darstellung) gekoppelt. Das Inkubationsgemisch befindet sich im unteren Teil (Tube), der NCS - Solubilizer (Nuclear Chicago, U.S.A.) zur Aufnahme und Bindung des bei der Reaktion entstandenen $^{14}\text{CO}_2$ im oberen Teil (Top).

Darstellung des Reaktionsgefäßes



Nacheinander werden mit Hamilton - Mikropipetten das Reagentien-
gemisch (c,d und e), das Magenhomogenat und das radioaktiv-mar-
kierte 3,4 - Dihydroxyphenylalanin in den unteren Teil des Re-
aktionsgefäßes eingespritzt. Anschließend wird das Inkubationsge-
misch in einem Schüttelwasserbad bei 37°C und einer Frequenz von
120/min inkubiert (Ablauf der Reaktion 3,4-Dihydroxyphenylalanin
→ Dopamin + $^{14}\text{CO}_2$). Danach Abstoppen der Reaktion unter Eis-

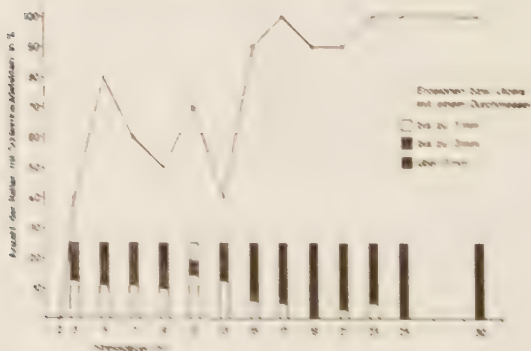
kühlung mit 0.02 ml 20% Trichloressigsäure (Tubes), Einspritzen von 0.050 ml NCS - Solubilizer in die Tops. Das bei der Enzym - Reaktion freigesetzte $^{14}\text{CO}_2$ wird im Verlauf eines 60 min dauernden erneuten Schüttelbades (37°C , Frequenz 120/min) in die Tops übergetrieben und von NCS-Solubilizer gebunden. Ausspülen der Tops mit 20 ml Szintillationslösung (25g PPO, 0.5g POPOP, 1350 ml Methanol, Toluol ad 5000 ml), Messung in einem Packard - Tricarb Flüssigkeitsszintillationszähler. Die Enzymaktivität wurde in cpm / mg Magenfrischgewicht gemessen.

ERGEBNISSE

1. Morphologische Befunde.

2 Stunden nach Stressbeginn wurden makroskopisch bereits bei einzelnen, nach 3 Stunden bei fast allen Tieren, Erosionen des Magens festgestellt. Mit zunehmender Stressdauer stieg der Prozentsatz der Ratten mit Schleimhautdefekten bis auf 100% an (siehe graph. Darstellung). Mit der Versuchsdauer nahm auch die Anzahl der Erosionen und ihr Schweregrad - gemessen am Durchmesser - kontinuierlich zu. Bis zur 15. Stunde nach Immobilisationsbeginn überwogen die Tiere mit Schleimhautdefekten von einem Durchmesser zwischen 1 - 3 mm, danach wurden gehäuft Erosionen mit einem Durchmesser über 3 mm registriert (siehe graph. Darstellung). Bei allen Ratten fanden sich übereinstimmend die Schleimhautdefekte fast ausschließlich im Duodenaltrakt.

Auftreten von Erosionen bzw. Ulcera in der Magenschleimhaut immobilisierter Ratten in Abhängigkeit von der Stressdauer



Histologisch bestanden die lichtoptisch frühest faßbaren wesentlichen Veränderungen am HE - gefärbten Schnittpräparat in einer herdförmigen Dilatation und Hyperämie der Kapillaren in den oberflächlichen Schleimhautabschnitten.

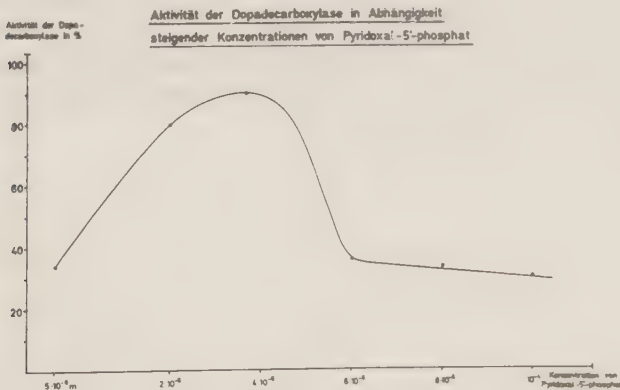
Das Ausmaß der Gefäßalterationen war dabei weitgehend unabhängig von der Länge der Stressdauer und z.B. nach 20-stündiger Immobilisation nicht ausgeprägter, als nach 5-stündigem Stress. Die Entstehung von Erosionen und Ulcera konnte in den verschiedenen Entwicklungsstadien beginnend mit oberflächlichen Nekrosen bis zum tiefgreifenden, die gesamte Schleimhaut bis zur Muscularis mucosae reichenden hämorrhagischen Defekt verfolgt werden. Häufig wurden die verschiedenen Schweregrade beim gleichen Tier nebeneinander nachgewiesen.

2. Biochemische Befunde.

a. Optimale Konzentration von Pyridoxal - 5 - phosphat.

Zur Ermittlung optimaler Coenzymkonzentrationen wurde den Inkubationsgemischen zur Bestimmung der Aktivität der DOPA - DC Pyridoxal - 5 - phosphat in Endkonzentrationen zwischen 5×10^{-6} bis 1×10^{-4} mEK zugegeben. Die höchste Aktivität erreichte die DOPA-DC bei einer Konzentration von 4×10^{-5} mEK Pyridoxal - 5 - phosphat.

Siehe graphische Darstellung: Abhängigkeit der DOPA - DC Aktivität von steigenden Coenzymkonzentrationen.



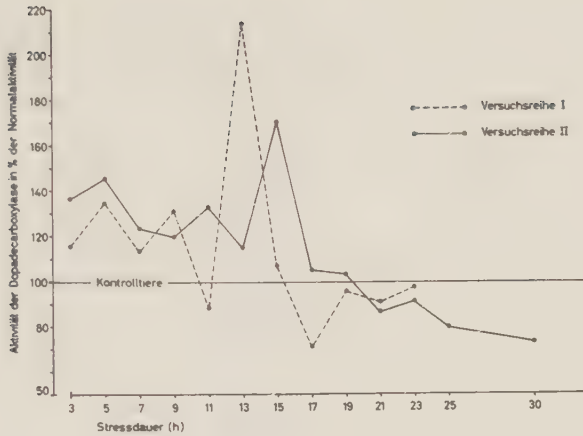
b. Aktivitätsverhalten der Dopa - Decarboxylase.

In einer ersten Untersuchungsreihe (im Abschnitt "Material und Methodik" nicht aufgeführt) wurde die Aktivität der DOPA-DC in der Magenschleimhaut zunächst bei einzelnen gestressten und bei unbehandelten Tieren bestimmt. Dabei ergaben sich in beiden Versuchstiergruppen erhebliche individuelle Schwankungen der Aktivität. Eindeutig war jedoch trotz dieser individuellen Schwankungen die Aktivität bei den gestressten Tieren gegenüber den Kontrolltieren erhöht.

Um einen signifikanten Durchschnittswert zu erhalten, wurde deshalb das Verhalten der DOPA-DC im Stress bei zwei großen Versuchsserien unabhängig voneinander bestimmt, wobei zu den einzelnen Versuchszeitpunkten jeweils die Mägen von 10 Tieren gepoolt untersucht wurden.

Die DOPA-DC-Aktivität zeigte bei Vergleich beider Versuchsserien untereinander im Kurvenverlauf grundsätzlich ein analoges Verhalten mit dem geringen Unterschied einer zeitlichen Verschiebung der Aktivitätsmaxima um etwa 2 Stunden. Bis 11 (Versuchsreihe I) bzw. 13 Stunden (Versuchsreihe II) nach Stressbeginn war die Aktivität nur gering gesteigert (siehe Darstellung).

Nach 13 bzw. 15 Stunden erreicht die DOPA-DC ihre höchste Aktivität mit 210% bzw. 170%. Danach fällt sie rasch auf subnormale-Werte ab. Die Erhöhung der DOPA-DC-Aktivität bei gestressten Ratten während einer Stressperiode zwischen 3 und 15 Stunden ist statistisch signifikant (Prüfung durch Rangsummen-Test mit gruppierten Einzelergebnissen: $p < 0.01$; erwartete Rangsumme 22; tatsächliche Rangsumme 37.5; SD 5.4).



Aktivität der DOPA - Decarboxylase im Drüsenmagen gestresster Ratten (Gruppe I, $n = 108$; Gruppe II, $n = 119$) verglichen mit Kontrolltieren, deren Aktivität gleich 100% gesetzt wurde. Jeder Punkt repräsentiert den Wert für 10 gepoolte Mägen.

Dopa - DC

Versuchsreihe I

Versuchskollektiv I

Normaltiere	10 Tiere	412.8 cpm	entsprechend	100%
3 h Stress	10 "	474.7 cpm	"	+ 15%
5 h "	10 "	553.2 cpm	"	+ 34%
7 h "	10 "	470.1 cpm	"	+ 14%
9 h "	10 "	540.8 cpm	"	+ 31%
11 h "	10 "	367.4 cpm	"	- 11%
13 h "	10 "	883.4 cpm	"	+ 114%
15 h "	10 "	441.7 cpm	"	+ 7%
17 h "	10 "	293.1 cpm	"	- 29%

Versuchskollektiv II

Normaltiere	4 Tiere	438.9 cpm	entsprechend	100%
19 h Stress	9 "	425.2 cpm	"	- 3%
21 h "	10 "	399.4 cpm	"	- 9%

Versuchskollektiv III

Normaltiere	4 Tiere	384.8 cpm	entsprechend	100%
23 h Stress	9 Tiere	377.1 cpm	"	- 2%

Dopa - DC

Versuchsreihe 2

Versuchskollektiv I

Normaltiere	10 Tiere	671.5 cpm	entsprechend	100%
3 h Stress	6 "	913.2 cpm	"	+ 36%
5 h "	10 "	980.4 cpm	"	+ 46%
7 h "	10 "	832.7 cpm	"	+ 24%
9 h "	10 "	805.5 cpm	"	+ 20%
13 h "	10 "	778.7 cpm	"	+ 16%

Versuchskollektiv II

Normaltiere	10 Tiere	839.5 cpm	entsprechend	100%
11h Stress	10 "	1124.9 cpm	"	+ 34%
15h "	10 "	1435.5 cpm	"	+ 71%

Versuchskollektiv III

Normaltiere	10 Tiere	1328.1 cpm	entsprechend	100%
17h Stress	9 "	1407.8 cpm	"	+ 6%
19h "	9 "	1367.9 cpm	"	+ 3%
21h "	10 "	1168.7 cpm	"	- 12%
23h "	5 "	1221.7 cpm	"	- 8%
25h "	10 "	1062.5 cpm	"	- 20%
30h "	10 "	969.5 cpm	"	- 27%

DISKUSSION

Ausgehend von den Erkenntnissen Selyes über die aufeinanderfolgenden Phasen des Stressses schien die Untersuchung einer größeren Anzahl von Versuchstieren über einen längeren Zeitraum und zu verschiedenen Zeitpunkten des Stressablaufes von Interesse, nachdem bisher über die biologische und physiologische Bedeutung der DOPA-DC bzw. des Dopamins in der Magenschleimhaut der Ratte praktisch keine Untersuchungen durchgeführt wurden.

Die vorliegenden Ergebnisse werfen die Frage auf, welche Induktionsmechanismen zu der Aktivitätssteigerung der geprüften Aminosäuredecarboxylase im Stress führen und welche Konsequenzen sich aus dem erhöhten Anfall des vasoaktiven Dopamins für die Durchblutung der Magenschleimhaut ergeben. Mikrozirkulatorische Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Dopamins an den Magenschleimhautgefäßen liegen zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vor, hinzu kommt, daß die pharmakologische Wirkung des Dopamins sehr uneinheitlich ist und von zahlreichen Faktoren abhängt, wie z.B. der verwendeten Tierspezies, der Höhe der verabreichten Dosis, der Applikationsart, dem untersuchten Gefäßbahnabschnitt und zusätzlich verabreichten, vor allem vasculär wirkenden Substanzen, wie z.B. Sympathomimetika.

Generell ergibt sich aus den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen (siehe Abschnitt: "Dopamin"), daß das Dopamin in Abhängigkeit von der Dosishöhe sowohl eine Vasodilatation, als auch eine Vasokonstriktion im mesenterialen Gefäßbahnabschnitt durch Einwirkung auf alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren und auf neuerdings wahrscheinlich gemachte spezifische vasculäre Dopamin-Rezeptoren ausübt (ROSS und BROWN 1967; AIHARA et al. 1972; GOLDBERG 1972). Pharmakologische Wirkungen von Dopamin auf die periphere und renale Strombahn, sowie eine direkte Myocardbeeinflussung in Form positiv inotroper und chronotroper Wirkung (GURD 1937)

werden ebenfalls beschrieben, scheinen aber bei der Pathogenese von Stressulcera am Magen nur von untergeordneter Bedeutung. Welche Wirkung nun das im Stress vermehrt gebildete Dopamin auf die Durchblutung des Magens hat und ob möglicherweise ein Zusammenhang mit der Entwicklung von Stressulcera besteht ist unbekannt. Es scheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß das Dopamin eine Rolle bei der in den Frühphasen des Stressses elektronenoptisch (KLEIN et al. 1971) und durch India-Ink-Injektion sowie Silikon-Gummi-Durchströmungstechnik (HASE und MOSS 1973) nachweisbaren Kontraktion der Arteriolen der Submucosa und Muscularis mucosae spielt. Dabei ist denkbar, daß eine biologische Wirkung nicht nur vom Dopamin selbst, sondern auch von seinen stark vasoaktiven Metaboliten Noradrenalin und Adrenalin ausgeht. Interessant erscheint, daß nicht nur im Magen, sondern auch in der Nebenniere der Dopamin-Spiegel, bei der Ratte nach 1 Stunde Schwimm-Stress, wahrscheinlich über eine Stimulation des sympathischen Nervensystemes, erhöht ist (BEAUVALLET und POGGIOLI 1972) und durch Freisetzung des vasoaktiven biogenen Amins aus der Nebenniere ebenfalls eine Wirkung auf die Durchblutung des Magens ausgehen könnte. HASHIMOTO et al. fanden 1971 bei Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin auf die Pankreassekretion beim Hund eine erhebliche Steigerung des Sekretflusses bei intraarterieller Verabreichung von Dopamin. Die sekretorische Aktivität von Dopamin war nahezu gleich der von Sekretin. Aus den Versuchsergebnissen wird gefolgert, daß Dopamin direkt an den exokrinen Zellen des Pankreas angreift. Eine gesteigerte Pankreastätigkeit mit der Konsequenz einer vermehrten Magensaftsekretion während des Stressgeschehens bei verminderter Durchblutung der Magenschleimhaut würde in jedem Falle eine hypothetische Prädisposition zur Ausbildung von Erosionen oder Ulcera des Magens darstellen.

Unter der Annahme einer während des Stressgeschehens gesteigerten Synthese bzw. Freisetzung von Dopamin könnte über Vasokonstriktion eine örtliche Durchblutungsstörung bewirkt werden, die bei der möglicherweise histaminbedingten Kapillarweitstellung und gleichzeitigem Einwirken eines stark sauren Magensaftes zur Entstehung hämorrhagischer Schleimhautnekrosen und schließlich zur Entwicklung von Stressulcera führt.

Das Absinken der Aktivität der Dopadecarboxylase 13 bis 15 Stunden nach Stressbeginn trotz gleichbleibend hoher Rate der Tiere mit Erosionen und Ulcera könnte u.a. dadurch erklärt werden, daß die enzymproduzierenden Zellen (enterochromaffin - like cells im Antrum) durch die Überbeanspruchung während des langen Stress-Geschehens erschöpft sind oder die morphologisch weitgehend unveränderte Schleimhaut des Antrums als Enzymquelle rein flächenmäßig zu klein ist.

Ungeachtet der Dinge, die für ein Mitwirken von Dopamin im pathogenetischen Mechanismus der Entstehung von Erosionen und Ulcera sprechen, ist die Beobachtung, daß sich die Schleimhautläsionen ausschließlich im Corpusanteil des Magens finden, während die DDC in den "enterochromaffin - like" - Zellen des Antrums lokalisiert ist, schwer zu verstehen.

Die große Schwierigkeit bei der Interpretation des DDC-Aktivitätsanstieges nach 3 - 15 Stunden Stress ist die Tatsache, daß keine Forschungsergebnisse über die physiologische Bedeutung dieses Enzymes in der Magenschleimhaut vorhanden sind. Arbeiten über die pharmakologische Wirkung von Dopamin auf die Mikrozirkulation der Magenschleimhautgefäße liegen zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls noch nicht vor.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Aktivitätsverhalten der Magenschleimhaut - DOPA - Decarboxylase wurde an 227 weiblichen Wistar-Ratten im Verlauf von 2 bis 30 Stunden lang dauernden, durch Immobilisation ausgelösten, Stressperioden in 2-stündigen Intervallen radio-metrisch gemessen.

Dabei zeigte sich 11 bis 13 Stunden nach Immobilisationsbeginn lediglich eine mäßige Erhöhung der Aktivität, nach 13 bzw. 15 Stunden wurde jeweils das Aktivitätsmaximum erreicht. Im weiteren Verlauf zeigte sich mit zunehmender Stressdauer ein deutlicher Aktivitätsabfall zu subnormalen Werten nach 17 bzw. 21 Stunden.

Der Induktionsmechanismus und die Bedeutung des vermehrt anfallenden biogenen Amines Dopamin für die Entstehung von Schleimhautläsionen und Ulcera im Magen werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLWOOD, M.J., COBBOLD, A.F. und GINSBURG, J.: Peripheral vascular effects of noradrenalin, isopropyl noradrenalin and dopamine. Brit. Med. Bull. 19: 132-136, 1963.
2. ANTON, A.H. und SAYRE, D.F.: The distribution of dopamine and DOPA in various animals and a method for their determination in diverse biological material. J. Pharmacol. Exp. Ther. 145: 326-336, 1964.
3. AURES, D., HÅKANSON, R., SCHAUER, A.: Histidine decarboxylase and dopadecarboxylase in the rat stomach. Properties and cellular localization. Europ. J. of Pharmacol. 3: 217-234, 1968.
4. AURES, D., DAVIDSON, W.D., HÅKANSON, R.: Histidine decarboxylase in gastric mucosa of various mammals. Europ. J. of Pharmacol. 8: 100-107, 1969.
5. AURES, D., HÅKANSON, R., ÖWMAN, Ch.: Formation and storage of amines in endocrine cells of gastric mucosa. J. of Neuro-Visceral Relations 31: 337-349, 1970.
6. BARBEAU, A.: Dopamine and disease. Can. Med. Ass. J. 103: 824-832, 1970.
7. BLASCHKO, H.: Metabolism and storage of biogenic amines. Experientia 13: 9-13, 1957.

8. DIEMEL, W., MASSION, W.H. und HINSHAW, L.B.: Dopamine-induced changes in isogravimetric capillary pressure and arterial and venous resistances.
Arzneimittel-Forschung 20: 513-515, 1970.
9. DISALVO, J., FELL, C.: Changes in renal blood flow during renal nerve stimulation. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 136: 150-153, 1971.
10. EBLE, J.N.: A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 145: 64-70, 1964.
11. GOLDBERG, L.J.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications.
Pharmacol. Review 24: 1-29, 1972.
12. GUIMARAES, S., OSSWALD, W.: Adrenergic receptors in the veins of the dog. European J. Pharmacol. 5: 133-140, 1969.
13. GUTH, P., HALL, P.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint - induced gastric ulcer.
Gastroenterology 50: 562-570, 1966.
14. GUTH, P.: The role of the microcirculation and the mast cell in stress ulcer. In: Peptic ulcer, C.J. Pfeiffer, Copenhagen, pp. 221-236, 1971.
15. GUTH, M.B.: The physiological action of dihydroxyphenylethylamine and sympatol. Quart. J. Pharm. Pharmacol. 10: 188-211, 1937.

16. HÅKANSON, R., LIEBERG, G.: The role of endogenous gastrin in the activation of gastric histidine decarboxylase in the rat. Effect of antrectomy and vagal denervation. *Europ. J. of Pharmacol.* 12: 94-103, 1970.
17. HÅKANSON, R., LILJA, B., OWAN, CH.: Properties of a new amine-storing cell system in the gastric mucosa of the rat. *Europ. J. Pharmacol.* 1: 188-199, 1967.
18. HASE, T., MOSS, B. J.: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology* 65: 224-234, 1973.
19. HALUSHKA, P. V., HOFFMAN, P. C.: Distribution and metabolism of dopamine in guinea pigs. *J. Pharm. Pharmacol.* 20: 943-946, 1968.
20. HASHIMOTO, K., SATOH, S., TAKEUCHI, O.: Effect of dopamine on pancreatic secretion in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 43: 739-746, 1971.
21. HOLTZ, P., CREDNER, K.: Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 200: 356-388, 1942.
22. HOLTZ, P., CREDNER, K., STRUBING, C.: Über das Vorkommen der Dopadecarboxylase im Pankreas. *Archs exp. Path. Pharmacol.* 199: 145-152, 1942.

23. HORNYKIEWICZ, O.: Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function.
Pharmacol. Review 18: 925-964, 1966.
24. KLEIN, H. J., GHEORGHIU, TH., HÜBNER, G., EDER, M.: Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera.
Virch. Arch. Abt. A, Pathol. Anat. 352: 195-208, 1971.
25. KUCHEL, O., CUCHE, J. L., BARBEAU, A., BRECHT, N., BOUCHER, R. and GENEST, J.: A role of dopamine, norepinephrine and epinephrine in the orthostatic regulation of renin in normotensive subjects. In L-Dopa and Parkinsonism, ed. by A. Barbeau and F. H. McDowell, pp. 293-304, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1970.
26. LANSING, E. J., HINSHAW, L. B.: Hemodynamic effects of dopamine in endotoxin shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130: 311-313, 1969.
27. LISHAJKO, F.: Release and uptake of dopamine in isolated granules from a human carotid body tumor.
Acta Physiol. Scand. 79: 533-536, 1970.
28. LISHAJKO, F.: Studies on catecholamine release and uptake in adrenomedullary storage granules.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 362: 3-40, 1971.
29. LULU, D. J., LINE, L.: The effect of vagotomy and pyloroplasty in serotonin-induced gastric ulcerations.
J. Surg. Res. 9: 547-549, 1969.

30. McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I.: Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 140: 60-66, 1963.
31. McNay, J.L., GOLDBERG, L.I.: Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 151: 23-31, 1966.
32. McNay, J.L., McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I.: Comparative effects of dopamine on renal and femoral blood flows.
Pharmacologist 5: 269, 1963.
33. McNay, J.L., McDONALD, R.H., GOLDBERG, L.I.: Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog.
Circ.Res. 16: 510-517, 1965.
34. MARK, A.L., IIEVKA, T., WENDLING, M.G., ECKSTEIN, J.O.: Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine.
J.Clin.Invest. 49: 259-266, 1970.
35. MORIMOTO, S.: Pharmacological studies of dopamine. 1. Effects of dopamine on the systemic and renal circulation in the dog.
Folia Pharmacol.Jap. 63: 386-401, 1967.
36. MORIMOTO, S.: Pharmacological studies of dopamine. 2. Effects of dopamine on the renal functions in the dog.
Folia Pharmacol.Jap. 64: 123-143, 1968.

37. NICOLOFF, D.M., PETER, E.T., LEONARD, A.S., WANGENSTEEN, O.H.:
Catecholamines in ulcer provocation. Their possible role in
stress ulcer formation.
JAMA 191: 383-385, 1965.
38. OWENS, F.J., MASON, J.M.G.: Effects of gastric liberation of gastric
secretions in the rat.
Central society for clinical Res. 52: 952-953, 1958.
39. ROSS, G., BROWN, A.W.: Cardiovascular effects of dopamine in the
anesthetized cat.
Amer. J. Physiol. 212: 823-828, 1967.
40. PURDON, A.: The action of dopamine on arterial blood pressure
in the rat.
Acta Pharmacol. Toxicol. 29: 135-144, 1971.
41. SCHENKE, D.W., WAX, J.W., WOOD, F.C., HOLLAND, J.W.: Coronary
vasodilatation produced by dopamine after adrenergic blockade.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 176: 320-327, 1971.
42. MONTAUDO, F.G., LAMARCA, L.: Effect des sympathiques sur le système.
Archs exp. Path. Pharmacol. 236: 474-482, 1959.
43. MONTAUDO, F.G., LAMARCA, L., LAMARCA, L.: Relation entre le système
sympathique et ulcères expérimentaux chez le rat.
Biochem. Pharmacol. 15: 2122-2124, 1966.
44. SCHWARTZ, J.C.: Gastric Histamine in the Pathogenesis of Experi-
mental Ulcers, in: Peptic ulcer, C.J. Pfeiffer, Copenhagen, pp.
190-198, 1971.

45. SETHBHAKDI, S., PFEIFFER, C.J., ROTH, J.L.A.: Gastric mucosal ulceration following vasoactive agents.
Amer.J.Dig.Dis.15: 261-270, 1970.
46. SHANBOUR, L.L., HINSHAW, L.B.: Cardiac and peripheral effects of dopamine infusion in endotoxin shock in the dog.
J.Pharmacol.Exp.Ther.170: 108-116, 1969.
47. SHANBOUR, L.L., HINSHAW, L.B.: Effects of dopamine on the liver before and following administration of endotoxin.
Can.J.Physiol.Pharmacol.47: 923-928, 1969.
48. THOENEN, H., HASPELEY, W., GEY, K.F.: Quantitative aspects of the replacement of norepinephrine by dopamine as a sympathetic transmitter after inhibition of dopamine - beta - hydroxylase by disulfiram.
J.Pharmacol.Exp.Ther.156: 246-251, 1967.
49. WATT, J.: Experimental histamine ulceration, in: Pathophysiology of peptic ulcer.
ed.Sc.Skoryna, McGill University Press, Montreal, pp.173-180, 1961.
50. WEGMANN, A.: Determination of 3-hydroxytyramine and dopa in various organs of the dog after dopa infusion.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.Exp.Pathol.240: 182-190, 1961.

Herrn Professor Dr. Schauer danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Anleitung und für seine stets liebenswürdige Unterstützung.

Herrn Dr. Kunze möchte ich dafür danken, daß er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Herrn R. Reiter (Institut für medizinische Datenverarbeitung, GSF, München, FRG) danke ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

Frau Schwaiger und Fräulein Vondracek sei für die freundliche und wertvolle technische Assistenz gedankt.

LEBENS LAUF

Am 06. September 1945 wurde ich, Peter Fraps, als einziges Kind des Kaufmannes Josef Fraps und seiner Ehefrau Adelma, geb. Wallitschek, in Radowesitz/Sudetenland geboren.

Im Jahre 1949 wurden wir nach Ebenhausen im Isartal ausgesiedelt.

Ab September 1951 besuchte ich die Volksschule in Kloster Schäftlarn. 1955 wechselte ich in das Realgymnasium Icking über, wo ich 1965 meine Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß daran leistete ich bis zum Frühjahr 1967 meine Wehrpflicht ab.

Beginn des Medizinstudiums im Sommersemester 1967 an der Ludwigs - Maximilians - Universität in München. Im Juli 1972 heiratete ich meine Frau Marile, geb. Widmann. Am 18. Juni 1973 beendete ich mit der Gesamtnote gut mein Medizinstudium. Als angehender Berufssanitätsoffizier der Bundeswehr war ich vom August bis November 1973 Medizinalassistent für Innere Medizin, anschließend 8 Monate für Chirurgie am Bundeswehrkrankenhaus München.

Am 01. August 1974 bekam ich meine Approbation und bin seitdem im Rang eines Stabsarztes an der Akademie für das Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr in München als Truppenarzt tätig. Ich beabsichtige Facharzt für Chirurgie zu werden.

